MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]ACUVAIL[MC]

(solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,45 % p/v)

Anti-inflammatoire non stéroïdien topique

Allergan Inc.
Markham (Ontario)
L6G 0B5

Date de rédaction :
13 juin 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 137813

Table des matières

ACUVAIL™

solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,45 % p/v

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Ophtalmique topique	Solution ophtalmique stérile de kétorolac trométhamine à 0,45 % p/v	Sans objet. *Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution ophtalmique ACUVAIL™ est indiquée pour traiter la douleur et l'inflammation consécutives à une chirurgie de la cataracte.

Gériatrie (> 65 ans) :
Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les personnes âgées et les autres adultes.

Pédiatrie (< 18 ans) :
L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez l'enfant.

CONTRE-INDICATIONS

ACUVAIL™ est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au kétorolac, à l'un des ingrédients de la préparation, à l'un des composants du contenant ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Pour obtenir une liste complète des ingrédients de ACUVAIL, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

<u>Généralités</u>

Il existe un risque de sensibilité croisée à l'acide acétylsalicylique, aux dérivés de l'acide phénylacétique et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (veuillez consulter la section intitulée Effets indésirables du médicament observés au cours de la surveillance après commercialisation). Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ACUVAIL^{MC} à des patients ayant déjà montré une sensibilité à ces médicaments.

Les AINS topiques peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation (veuillez consulter la section intitulée Ophtalmologique). L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticostéroïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes liés à la cicatrisation.

<u>Hématologique</u>

Saignements
Dans le cas de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, il existe un risque d'allongement du temps de saignement car ces médicaments entravent l'agrégation plaquettaire. On a signalé que l'application oculaire d'un anti-inflammatoire non stéroïdien pouvait causer un saignement accru des tissus oculaires (y compris un hyphéma) dans le cadre d'une intervention chirurgicale oculaire.

Il est recommandé d'utiliser la solution ophtalmique ACUVAIL^{MC} avec prudence chez les patients connus comme étant sujets aux hémorragies ou qui reçoivent d'autres médicaments qui peuvent prolonger le temps de saignement.

<u>Ophtalmologique</u>

Effets sur la cornée
L'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) topique peut entraîner une kératite. Chez certains patients sensibles, l'administration continue d'un AINS topique peut causer une dégradation de l'épithélium cornéen ou un amincissement, une érosion, une ulcération ou une perforation de la cornée, des effets qui peuvent provoquer la cécité. Les patients qui présentent des signes de dégradation de l'épithélium cornéen doivent cesser immédiatement l'utilisation d'AINS topiques et doivent faire l'objet d'un suivi étroit pour s’assurer du rétablissement de leur cornée.

Les AINS topiques doivent être administrés avec précaution aux patients qui ont subi une intervention chirurgicale oculaire compliquée, qui présentent une dénervation de la cornée, une anomalie de l'épithélium cornéen, un diabète de type II, une affection de la surface oculaire (p. ex., un syndrome de sécheresse oculaire) ou une polyarthrite rhumatoïde ou qui ont subi des interventions chirurgicales oculaires répétées sur une courte période de temps car ils peuvent être exposés à un risque accru d'effets indésirables cornéens pouvant provoquer la cécité.

En outre, l'expérience acquise depuis la commercialisation des AINS topiques indique que l'administration de ces médicaments plus de 24 heures avant une intervention chirurgicale ou pendant une période de plus de 14 jours suivant une intervention chirurgicale peut augmenter le risque d'effets indésirables cornéens ainsi que leur gravité.

Retard de la cicatrisation
Tous les AINS topiques peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticostéroïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes liés à la cicatrisation.

Port de lentilles cornéennes
ACUVAIL^MC ne doit pas être administré pendant que le patient porte des lentilles cornéennes.

Si le port de lentilles cornéennes est recommandé par le médecin, celles-ci doivent être enlevées avant l'instillation de la solution ACUVAIL^MC; elles peuvent être portées de nouveau 15 minutes après l'instillation.

<u>Populations particulières</u>

Femmes enceintes :
Aucune étude satisfaisante n'a été menée chez la femme enceinte. Par conséquent, ACUVAIL^MC ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

Le kétorolac trométhamine, administré par voie orale pendant l'organogenèse, n'a eu aucun effet tératogène chez le rat et le lapin à des doses qui représentaient respectivement environ 600 et 1 700 fois la dose quotidienne clinique de ACUVAIL^MC habituellement administrée. Le kétorolac trométhamine a entraîné une dystocie et une mortalité accrue des petits chez le rat lorsqu'il a été administré à des doses maximales représentant environ 300 fois la dose quotidienne clinique de ACUVAIL^MC habituellement administrée. Veuillez consulter la section intitulée TOXICOLOGIE pour de plus amples renseignements.

En raison des effets non tératogènes connus des inhibiteurs de la prostaglandine sur le système cardiovasculaire fœtal chez le rat (fermeture du canal artériel), il faut éviter d'administrer ACUVAIL^MC pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent :
Les solutions ophtalmiques de kétorolac trométhamine ne sont pas recommandées pour le traitement des femmes qui allaitent.

La sécrétion de kétorolac trométhamine dans le lait maternel après l'administration par voie générale est limitée. Le rapport lait/plasma des concentrations de kétorolac trométhamine variait de 0,015 à 0,037 dans une étude menée auprès de 10 femmes.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez l'enfant.

Gériatrie (> 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les personnes âgées et les autres adultes.

Conduite automobile et utilisation de machines

Selon le profil pharmacodynamique du médicament, le kétorolac ne devrait pas nuire à la capacité du patient à conduire ou à faire fonctionner des machines. Comme dans le cas de tout médicament ophtalmique, si la vision devient temporairement floue au moment de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision s'améliore avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Carcinogenèse et mutagenèse

Veuillez consulter la section intitulée TOXICOLOGIE.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

> *Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Dans deux études de phase III à répartition aléatoire, à double insu et à méthodologie identique (191578-005 et 191578-006), on a évalué l'efficacité et l'innocuité de ACUVAIL^MC comparativement à celles d'un excipient dans le traitement de la douleur et de l'inflammation se manifestant après une chirurgie de la cataracte. Globalement, dans ces essais, 511 patients ont été répartis aléatoirement et seulement 493 ont reçu ACUVAIL^MC (n = 330) ou l'excipient (n = 163) à compter de la veille de l'intervention. En tout, 309 patients ont été exposés à ACUVAIL^MC deux fois par jour pendant 14 jours (93,6 % des 330 patients).

Dans l'ensemble, sur le plan statistique, l'incidence des effets indésirables était significativement plus élevée dans le groupe recevant l'excipient (48,5 %, 79/163) que dans le groupe recevant ACUVAIL^MC (35,2 %, 116/330).

L'augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) était l'effet indésirable signalé le plus souvent et elle était observée à une fréquence significativement plus élevée chez les patients traités à ACUVAIL^MC (5,8 %) que chez les patients recevant l'excipient (1,8 %, $p < 0,05$). Une hyperémie conjonctivale, une douleur oculaire, une photophobie et une inflammation de la chambre antérieure ont été signalées à une fréquence significativement plus élevée chez les patients recevant l'excipient ($p < 0,05$).

Les mesures de la PIO effectuées pendant l'étude ont révélé que 32 patients traités à ACUVAIL[MC] ont présenté des augmentations de la PIO égales ou supérieures à 10 mm Hg (9,7 %), contre 7 patients traités par l'excipient (4,3 %). Ces augmentations ont été signalées principalement le jour 1 (ou le jour 3) et n'ont pas été observées par la suite puisqu'elles étaient réversibles spontanément ou à la suite d'un traitement médicamenteux. Aucune complication liée à l'augmentation de la PIO n'a été rapportée.

Certains des effets indésirables observés étaient peut-être causés directement par l'intervention chirurgicale de la cataracte. Par conséquent, les effets indésirables présentés dans le tableau suivant peuvent être liés ou non à l'administration de ACUVAIL[MC].

Tableau 1 – Effets indésirables (observés chez au moins 3 patients) par ordre décroissant de fréquence (n [%])

	SOC	ACUVAIL (n = 330)	Excipient (n = 163)
Globalement		116 (**35,2**)	79 (**48,5**) *
Terme privilégié			
Augmentation de la PIO	Anal	19 (5,8)	3 (1,8) †
Tyndall cellulaire en chambre antérieure	Ocul	17 (5,2)	10 (6,1)
Hyperémie conjonctivale	Ocul	15 (4,5)	23 (14,1) *
Douleur oculaire	Ocul	14 (4,2)	25 (15,3) *
Iritis	Ocul	14 (4,2)	12 (7,4)
Tyndall protéique en chambre antérieure	Ocul	12 (3,6)	8 (4,9)
Œdème cornéen	Ocul	11 (3,3)	10 (6,1)
Sensation de corps étranger dans les yeux	Ocul	11 (3,3)	9 (5,5)
Céphalées	Nerv	10 (3,0)	6 (3,7)
Augmentation du larmoiement	Ocul	4 (1,2)	4 (2,5)
Hémorragie conjonctivale	Ocul	4 (1,2)	1 (0,6)
Vision trouble	Ocul	4 (1,2)	1 (0,6)
Photophobie	Ocul	3 (0,9)	16 (9,8) *
Œdème conjonctival	Ocul	3 (0,9)	4 (2,5)
Irritation oculaire	Ocul	3 (0,9)	4 (2,5)
Prurit oculaire	Ocul	3 (0,9)	3 (1,8)
Abrasion cornéenne	Bless et compl	3 (0,9)	1 (0,6)
Décollement du vitré	Ocul	3 (0,9)	1 (0,6)
Rupture de la capsule postérieure	Ocul	3 (0,9)	0 (0,0)
Corps flottants vitréens	Ocul	3 (0,9)	0 (0,0)
Fibrine en chambre antérieure	Ocul	2 (0,6)	2 (1,2)
Complication de l'intervention chirurgicale de la cataracte	Bless et compl	2 (0,6)	1 (0,6)
Œdème maculaire	Ocul	2 (0,6)	1 (0,6)
Nausées	Gastr	2 (0,6)	1 (0,6)
Kératite ponctuée	Ocul	2 (0,6)	1 (0,6)

	SOC	ACUVAIL (n = 330)	Excipient (n = 163)
Globalement		116 (**35,2**)	79 (**48,5**) *
Terme privilégié			
Inflammation de la chambre antérieure	Ocul	1 (0,3)	6 (3,7) *
Hémorragie irienne	Ocul	1 (0,3)	2 (1,2)
Œdème palpébral	Ocul	0 (0,0)	3 (1,8) *
Douleur faciale	Génér	0 (0,0)	3 (1,8) *
Uvéite	Ocul	0 (0,0)	3 (1,8) *

SOC = Classification SOC (*System Organ Class*) de MedDRA; Ocul = troubles oculaires; Anal = résultats des analyses; Nerv = troubles du système nerveux; Bless et compl = blessure, empoisonnement et complications liées aux interventions; Gastr = troubles gastro-intestinaux; Génér = troubles généraux et anomalies au point d'administration

* : taux significativement plus élevé sur le plan statistique ($p < 0,05$) dans le groupe recevant l'excipient

† : taux significativement plus élevé sur le plan statistique ($p < 0,05$) dans le groupe recevant Acuvail

Effets indésirables peu fréquents (≤ 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables observés à une fréquence égale ou inférieure à 1 % dans les deux études de phase III regroupées sont présentés ci-dessous. Certains des effets indésirables observés étaient peut-être causés directement par l'intervention chirurgicale de la cataracte. Par conséquent, les effets indésirables présentés ci-dessous peuvent être liés ou non à l'administration de ACUVAIL[MC].

Troubles oculaires : photophobie, œdème conjonctival, irritation oculaire, prurit oculaire, décollement du vitré, rupture de la capsule postérieure, corps flottants vitréens, fibrine en chambre postérieure, œdème maculaire, kératite ponctuée, photopsie, trouble pupillaire, trouble de la vision, inflammation de la chambre antérieure, hémorragie irienne, érythème palpébral, maculopathie, asthénopie, conjonctivite allergique, trouble de la cornée, dellen, prurit palpébral, irritation au point d'instillation, kératoconjonctivite sèche, opacité du cristallin, hyperémie oculaire, déformation pupillaire, déchirure de la rétine, trichiasis, trouble du vitré, prolapsus vitréen

Blessure, empoisonnement et complications liées aux interventions : abrasion cornéenne, complication d'une intervention chirurgicale de la cataracte, chute consécutive à une complication d'une intervention chirurgicale oculaire, blessure à un membre consécutive à un hématome périorbitaire, hémorragie consécutive à une intervention, céphalée liée à une intervention, nausées liées à une intervention

Infections et infestations : infection urinaire, bronchite, hypopyon, rhinopharyngite, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, angine instable, bradycardie, arrêt cardiaque, occlusion d'une artère coronaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinorrhée, éternuements

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : dorsalgie, douleur dans les extrémités

Troubles psychiatriques : état confusionnel

Troubles gastro-intestinaux : nausées

Troubles du système nerveux : céphalée de la sinusite aiguë

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : douleur prostatique

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucune évaluation en laboratoire clinique n'a été menée dans aucune des études cliniques. Aucun résultat d'analyse de laboratoire anormal n'a été signalé comme effet indésirable dans aucune des études cliniques.

Effets indésirables du médicament observés au cours de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation du médicament mais, en raison de l'insuffisance prévue des déclarations spontanées, on n'en connaît pas la fréquence :

Une irritation oculaire liée au traitement a été observée à la suite de l'administration de ACULAR® (kétorolac trométhamine à 0,5 %).

L'expérience acquise depuis la commercialisation de ACULAR® (kétorolac trométhamine à 0,5 %) indique que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques utilisés par les patients qui ont subi une intervention chirurgicale oculaire compliquée, qui présentent une dénervation de la cornée, une anomalie de l'épithélium cornéen, un diabète de type II, une affection de la surface oculaire ou une polyarthrite rhumatoïde ou qui ont subi des interventions chirurgicales oculaires répétées sur une courte période de temps peuvent être exposés à un risque accru d'effets indésirables cornéens. Ces effets peuvent comprendre une kératite, une dégradation de l'épithélium cornéen ainsi qu'un amincissement, une érosion, une ulcération ou une perforation de la cornée. Des cas de kératite ulcéreuse, dont quatre étaient graves, ont également été signalés chez des patients utilisant ACUVAIL^MC.

En outre, l'expérience acquise depuis la commercialisation des AINS topiques indique que l'administration de ces médicaments plus de 24 heures avant une intervention chirurgicale ou pendant une période de plus de 14 jours suivant une intervention chirurgicale peut augmenter le risque d'effets indésirables cornéens ainsi que leur gravité.

Depuis la commercialisation du médicament, on a également signalé, chez des patients présentant une hypersensibilité connue à l'aspirine ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des antécédents médicaux d'asthme, des cas de bronchospasme ou d'exacerbation de l'asthme associés à l'administration de ACULAR® (kétorolac trométhamine à 0,5 %) auxquels le

médicament a peut-être contribué (veuillez consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Il existe un risque de sensibilité croisée du kétorolac à l'acide acétylsalicylique, aux dérivés de l'acide phénylacétique et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Par conséquent, la prudence s'impose au moment d'administrer ACUVAIL^MC à des patients ayant déjà montré une sensibilité à ces médicaments.

Les AINS topiques peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation (veuillez consulter la section intitulée Ophtalmologique). L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticostéroïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes liés à la cicatrisation.

Dans le cas des AINS, il existe un risque d'allongement du temps de saignement car ces médicaments entravent l'agrégation plaquettaire. On a signalé que l'application oculaire d'un AINS pouvait causer un saignement accru des tissus oculaires (y compris un hyphéma) dans le cadre d'une intervention chirurgicale oculaire. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser la solution ophtalmique ACUVAIL^MC avec prudence chez les patients connus comme étant sujets aux hémorragies ou qui reçoivent d'autres médicaments qui peuvent prolonger le temps de saignement.

La solution ophtalmique ACUVAIL^MC peut être administrée en association avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques comme les alphastimulants, les antibiotiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les cycloplégiques et les mydriatiques.

Autres interactions

Les interactions médicament-aliment et médicament-herbe médicinale ainsi que les effets du médicament sur les analyses de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune étude.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Comme il n'existe aucune donnée concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, on ne peut pas faire de recommandations posologiques particulières pour ces populations de patients.

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée de ACUVAIL^{MC} consiste à administrer une goutte dans l'œil atteint deux fois par jour. Il faut commencer le traitement 24 heures avant la chirurgie de la cataracte et le poursuivre le jour de l'intervention, puis pendant les deux premières semaines de la période postopératoire.

Environ deux heures avant l'intervention, instiller une goutte toutes les 20 minutes environ, pour un total de trois gouttes. Avant le congé, instiller une goutte supplémentaire.

Dose oubliée

Le patient qui oublie une dose de ce médicament doit la prendre aussitôt que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, la dose oubliée doit être sautée et il faut poursuivre selon la posologie habituelle. Il ne faut pas doubler la dose.

Administration

Fiole à usage unique

La solution contenue dans une fiole à usage unique doit être utilisée immédiatement après l'ouverture et être administrée dans l'œil ou les yeux atteints. La quantité restante doit être jetée immédiatement après l'administration. Afin d'éviter la contamination du produit, l'embout de la fiole à dose unique ne doit pas entrer en contact avec l'œil ni avec toute autre surface.

Port de lentilles cornéennes

La solution ACUVAIL^{MC} ne doit pas être administrée pendant que le patient porte des lentilles cornéennes.

Si le port de lentilles cornéennes est recommandé par le médecin, celles-ci doivent être enlevées avant l'instillation de la solution ACUVAIL^{MC}; elles peuvent être portées de nouveau 15 minutes après l'instillation.

Traitement oculaire topique concomitant

Si plus d'un médicament ophtalmique topique est administré, comme un antibiotique, un alphastimulant, un bêta-bloquant, un cycloplégique ou un mydriatique, il faut attendre au moins cinq minutes entre l'administration de chacun**.**

Comme l'administration de ACUVAIL^{MC} en association avec un analogue de la prostaglandine (p. ex., Lumigan®, Travatan®, Xalatan®) n'a fait l'objet d'aucune étude, ce médicament doit être administré seulement si les bienfaits l'emportent sur le risque potentiel.

SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage par ACUVAIL[MC] ou le kétorolac trométhamine. En cas d'ingestion accidentelle de ACUVAIL[MC], il faut boire du liquide afin de diluer le médicament.

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le kétorolac trométhamine est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui exerce une activité analgésique et anti-inflammatoire par l'intermédiaire de ses effets périphériques. Son mécanisme d'action reposerait sur sa capacité à inhiber la biosynthèse de la prostaglandine. Le kétorolac trométhamine administré par voie générale ne cause aucune constriction pupillaire.

L'activité anti-inflammatoire du kétorolac trométhamine administré par voie topique a été démontrée dans plusieurs modèles animaux d'inflammation oculaire. À des concentrations de 0,25 et 0,5 %, il a inhibé de façon significative la réponse inflammatoire à la cautérisation de la cornée d'yeux de rats par le nitrate d'argent. Des concentrations de kétorolac variant de 0,02 à 0,5 % ont permis d'inhiber les variations de la perméabilité vasculaire attribuables à une uvéite provoquée par une endotoxine dans des yeux de lapin. Dans le même modèle, le kétorolac a également inhibé l'augmentation du taux de prostaglandine E_2 (PGE_2) provoquée par une endotoxine. Il a empêché l'augmentation de la pression intra-oculaire induite chez des lapins au moyen d'une application topique d'acide arachidonique. Le kétorolac n'a pas inhibé l'aldose réductase dans le cristallin de lapins *in vitro*.

Pharmacodynamique

La solution ophtalmique de kétorolac trométhamine a empêché l'augmentation de la pression intra-oculaire induite chez des lapins au moyen d'une application topique d'acide arachidonique. Le kétorolac n’a pas inhibé l'aldose réductase dans le cristallin de lapins *in vitro*.

La solution ophtalmique de kétorolac trométhamine n'a pas favorisé la propagation d'infections oculaires induites chez des lapins porteurs de la levure *Candida albicans*, du virus de l'herpès de type I ou de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*.

Pharmacocinétique

Absorption : Dans les études menées chez l'humain, le médicament pénètre rapidement dans l'œil après son application. La relation entre les concentrations de solution administrées et la quantité de médicament qui pénètre dans la cornée est à peu près linéaire.

Deux gouttes (0,1 mL) de solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,5 %, instillées dans les yeux de patients 12 heures et 1 heure avant l'extraction de la cataracte, ont produit des niveaux de médicament mesurables dans les yeux de huit patients sur neuf. La concentration de kétorolac variait de 40 ng/mL à 170 ng/mL, la moyenne étant de 95 ng/ML dans l'humeur aqueuse. La concentration moyenne de PGE_2 était de 80 pg/mL dans l'humeur aqueuse des yeux recevant l'excipient et de 28 pg/mL dans celle des yeux recevant la solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,5 %.

Une goutte (0,05 mL) de solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,5 % a été instillée dans un œil et une goutte d'excipient a été instillée dans l'autre œil 3 f.p.j. pendant 21 jours chez 26 sujets en santé. Quinze minutes après l'administration de la dose matinale au jour 10, seulement cinq des 26 sujets présentaient dans le plasma une quantité décelable de kétorolac (intervalle de 10,7 à 22,5 ng/mL).

Lorsque le kétorolac était administré par voie générale pour soulager la douleur, la concentration plasmatique moyenne du médicament après le traitement prolongé par voie générale était d'environ 850 ng/mL.

Distribution : Les études menées chez l'animal ont montré que la solution ophtalmique à 0,5 % marquée au ^{14}C était largement distribuée dans les tissus oculaires et qu'une quantité importante était retenue dans la cornée et la sclère.

Métabolisme : Bien qu'aucune étude n'ait été menée sur les sites de métabolisation du kétorolac ophtalmique, des études sur l'administration par voie générale ont montré que le médicament est métabolisé dans le foie.

Excrétion : Les résultats d'études menées chez le lapin et le macaque de Buffon laissent entendre que le médicament est sans doute éliminé de l'œil principalement par la circulation sanguine intra-oculaire après avoir été distribué de l'humeur aqueuse au corps cilaire de l'iris.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez l'enfant.

Gériatrie : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les personnes âgées et les autres adultes.

Insuffisances hépatique et rénale : ACUVAIL^MC n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

ACUVAIL^MC doit être conservé à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Conserver les fioles dans leur sachet, à l'abri de la lumière. Replier l'extrémité du sachet pour le fermer.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ACUVAIL[MC] est disponible sous forme de solution stérile sans agent de conservation contenue dans des fioles à usage unique transparentes en polyéthylène basse densité et est offert dans le format suivant : 30 fioles à usage unique de 0,4 mL chacune.

La solution ACUVAIL[MC] a un pH d'environ 6,8 et une osmolalité d'environ 285 mOsml/kg.

ACUVAIL[MC] contient du kétorolac trométhamine à 0,45 % p/v et les ingrédients inactifs suivants : carboxyméthylcellulose sodique, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté et eau purifiée additionnée d'hydroxyde de sodium et (ou) d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,45 %

Nom chimique : (±)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-acide carboxylique combiné au 2-amino-2-(hycroxyméthyle)-1,3-propanediol (1:1)

2-amino-2-(hydroxyméthyle)propane-1,3-diol (1*RS*)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{24}N_2O_6$; 376,41

Formule développée :

Propriétés physicochimiques : le kétorolac de trométhamine peut se présenter sous trois formes de cristaux. Toutes les formes sont aussi hydrosolubles les unes que les autres. Le pKa du kétorolac est de 3,5. Cette substance cristalline dont la couleur varie du blanc au blanc cassé se décolore lorsqu'elle est exposée de façon prolongée à la lumière.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie des essais

Dans deux essais comparatifs multicentriques à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles (191578-005 et 191578-006) et à méthodologie identique menés auprès de 511 patients, on a évalué les effets de ACUVAIL[MC] sur le SOIS (*Summed Ocular Inflammation Score*), un score d'inflammation oculaire englobant le Tyndall cellulaire et le Tyndall protéique en chambre antérieure (paramètre d'efficacité primaire), le soulagement de la douleur oculaire et l'analyse de la taille de la pupille (paramètres d'efficacité secondaires) à la suite d'une extraction de cataracte avec implantation d'une lentille intra-oculaire (LIO) de chambre postérieure. Tous les patients ont subi, en une seule intervention, une extraction extracapsulaire planifiée, unilatérale et non compliquée de la cataracte par phacoémulsification avec implantation d'une LIO de chambre postérieure, sous anesthésie topique ou intracamérulaire pratiquée au début de l'intervention, sans coloration de la capsule pendant la phacoémulsification.

Une goutte a été instillée deux fois par jour la veille de la chirurgie de la cataracte, puis le jour de l'intervention et pendant les deux semaines suivantes. Le jour de l'intervention, deux heures avant l'intervention, une goutte a été instillée toutes les 20 minutes, pour un total de trois gouttes. Avant le congé du patient, une goutte supplémentaire a été instillée.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients étaient similaires d'une étude à l'autre et n'étaient pas significativement différentes d'un groupe de traitement à l'autre en ce qui concerne l'âge, le sexe ou la race (tableau 2).

Tableau 2 – Résumé des données démographiques des patients participant aux études 191578-005 et 191578-006

Nº de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Patients participants (inscrits / ont terminé l'étude)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)	Race
191578-005	ACUVAIL ophtalmique 2 f.p.j. excipient 2 f.p.j. 16 jours	248/201	70 (de 40 à 89)	107 (43 %)/ 141 (57 %)	blanche : 220 (89 %) autre : 28 (11 %)
191578-006	ACUVAIL ophtalmique 2 f.p.j. excipient 2 f.p.j. 16 jours	263/222	69 (de 28 à 94)	111 (42 %)/ 152 (58 %)	blanche : 216 (82 %) autre : 47 (18 %)

Résultats des études

Globalement, dans ces essais, 511 patients ont été répartis aléatoirement et seulement 493 ont reçu ACUVAIL^{MC} (n = 330) ou l'excipient (n = 163) à compter de la veille de l'intervention. En tout, 309 patients ont été exposés à ACUVAIL^{MC} deux fois par jour pendant 14 jours (93,6 % des 330 patients).

En ce qui concerne le paramètre d'efficacité primaire dans les deux études, l'incidence de la disparition de l'inflammation dans la chambre antérieure (SOIS = 0 au jour 14) était significativement plus élevée sur le plan statistique chez les patients recevant ACUVAIL^{MC} (de 46,3 % à 58,0 %) que chez les patients recevant l'excipient (de 25,6 % à 27,3 %). En ce qui concerne les paramètres d'efficacité secondaires, ACUVAIL^{MC} s'est montré significativement supérieur à l'excipient, sur le plan statistique, pour ce qui est de soulager la douleur oculaire au jour 1 suivant la chirurgie de la cataracte dans les deux études. Aucune différence significative n'a été observée dans les deux études entre ACUVAIL^{MC} et l'excipient en ce qui concerne l'inhibition du myosis provoqué par l'intervention après l'irrigation et l'aspiration.

Tableau 3 – Résultats des études d'efficacité (population analysée selon le principe de vouloir traiter modifié)

			Paramètre d'évaluation primaire	Paramètres d'évaluation secondaires	
Étude	**Groupe de traitement** ***p***	**N^bre^ sélectionnés / ayant terminé**	**Jour 14 SOIS = 0**	**Jour 1 Score de douleur = 0 (b)**	**Aire moyenne de la pupille** après l'irrigation et l'aspiration **(b)**
191578-005	Kétorolac à 0,45 % 2 f.p.j.	155/144	69/149 (46,3 %)	114/152 (75,0 %)	41,8 mm^2
	Excipient 2 f.p.j.	79/57	20/78 (25,6 %)	32/78 (41,0 %)	41,1 mm^2
	p(a)	—	0,002	< 0,001	0,706
191578-006	Kétorolac à 0,45 % 2 f.p.j.	173/163	98/169 (58,0 %)	119/170 (70,0 %)	37,9 mm^2
	Excipient 2 f.p.j.	82/59	21/77 (27,3 %)	30/78 (38,5 %)	36,5 mm^2
	p(a)	—	< 0,001	< 0,001	0,413

2 f.p.j. = deux fois par jour; SOIS = *Summed Ocular Inflammation Score*.

(a) Les valeurs de *p* pour le SOIS et le score de douleur ont été obtenues au moyen d'un test du chi carré de Pearson bilatéral. Les valeurs de p pour l'aire de la pupille ont été obtenues au moyen d'un modèle d'analyse de variance à un critère de classification.

(b) Dans le cas des variables d'efficacité secondaires, la méthode du « gatekeeping » a été utilisée pour la prise en compte des tests multiples.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

La solution ophtalmique de kétorolac trométhamine a empêché l'augmentation de la pression intra-oculaire induite chez des lapins au moyen d'une application topique d'acide arachidonique. Le kétorolac n'a pas inhibé l'aldose réductase dans le cristallin de lapins *in vitro*.

La solution ophtalmique de kétorolac trométhamine n'a pas favorisé la propagation d'infections oculaires induites chez des lapins porteurs de la levure *Candida albicans*, du virus de l'herpès de type I ou de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*.

Pharmacocinétique animale

Absorption

Les concentrations de kétorolac trométhamine dans le plasma ont été mesurées chez quatre lapins après l'administration, dans un œil, d'une goutte cinq fois par jour de kétorolac trométhamine à 0,45 % préparé dans une solution ophtalmique à base de CMC. Le kétorolac trométhamine était décelable dans le plasma à des concentrations relativement faibles (voir le tableau ci-dessous).

Caractéristiques pharmacocinétiques plasmatiques du kétorolac chez des lapins néo-zélandais blancs après l'administration unilatérale de kétorolac trométhamine à 0,45 % par voie oculaire topique (une goutte cinq fois par jour), rapport PK-07-090

Espèce n/moment de l'évaluation	Jour de l'étude	Dose (% p/v)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	ASC_{0-t} (ng·h/mL)
4 F	1	0,45	99,0 (15,0)	0,500	260 (46)
	28	0,45	111 (41)	0,500	372 (125)

C_{max} : moyenne (± écart-type)
ASC : Aire sous la courbe composite (± erreur-type)
F : femelle

D'après une comparaison indirecte, les taux d'exposition générale au kétorolac obtenus après l'administration de la solution ACUVAIL^MC par voie oculaire ne sont probablement pas significativement différents des taux obtenus avec la solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,5 %.

Après une seule instillation par voie oculaire topique de kétorolac trométhamine à 0,45 % chez des lapins (n = 2/groupe), le kétorolac a été absorbé dans l'humeur aqueuse, la concentration maximale étant atteinte deux heures après l'administration de la dose (T_{max}). La biodisponibilité du kétorolac a augmenté jusqu'à 200 % dans l'humeur aqueuse, comparativement à celle de ACULAR LS® (kétorolac trométhamine à 0,4 %).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë
Dans deux études d'une journée menées sur des lapins néo-zélandais blancs (NZW), les animaux ont été traités par une goutte de kétorolac trométhamine à 0,45 % ou de son excipient administrée par voie oculaire topique, pour un total de six gouttes en une journée. Dans l'une des études, aucun effet oculaire lié au médicament n'a été observé. Dans l'autre étude, de légers effets sur la gêne oculaire liés au médicament et au pH ont été observés, mais aucun effet significatif lié au médicament ou à l'excipient n'ont été notés.

Les résultats d'autres études menées sur d'autres solutions ophtalmiques de kétorolac pour appuyer la solution ophtalmique ACULAR^MC à 0,5 % sont présentés ci-dessous.

Espèce, souche, schéma posologique, taille du groupe, agent de conservation	***Voie d'administration Concentration**** *(mg/mL)*	***Mortalité***	***Ophtalmologie clinique***
Lapin néo-zélandais Une dose dans l'œil droit suivie d'une période d'observation de 72 heures 3 femelles BAC à 0,01 %	**Oculaire**		
	2,5	0/3	AEM
	5,0	0/3	AEM
	10,0	0/3	AEM
	20,0	0/3	AEM
	40,0	0/3	AEM

Espèce, souche, schéma posologique, taille du groupe, agent de conservation	***Voie d'administration Concentration**** *(mg/mL)*	***Mortalité***	***Ophtalmologie clinique***
Lapin néo-zélandais Une dose toutes les 30 min. pour un total de 12 doses dans les deux yeux. Les yeux ont été examinés après l'administration de la dernière dose et les jours 1, 2, 3 et 6 après l'administration. 6 mâles BAC à 0,01 %	**Oculaire** Témoins sous solution saline Témoins sous excipient 5,0	 0/6 0/6 0/6	 AEM

*Volume = 0,1 mL/œil
AEM : Aucun effet du médicament (aucune indication d'irritation ni de toxicité)
BAC : Chlorure de benzalkonium

Toxicité subchronique

Dans une étude d'un mois, des lapins NZW ont reçu du kétorolac trométhamine à 0,45 % ou l'excipient dans l'œil gauche à raison de 5 gouttes par jour pendant 28 jours (9 gouttes par jour les jours 2 et 3). Aucun effet significatif lié au traitement n'a été noté à la suite des observations cliniques, de la tonométrie, des examens ophtalmiques et des examens anatomopathologiques (étude TX07042).

Dans une étude de 6 jours sur la cicatrisation de lésions oculaires (n = 10 par groupe), après une kératectomie antérieure, on a administré à des lapins NZW une solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,45 % ou à 0,35 % ou ACULAR LS à 0,40 %, jusqu'à 4 fois par jour. La solution de kétorolac trométhamine à 0,45 % et ACULAR LS ont également entraîné un retard de cicatrisation de la lésion cornéenne significatif sur le plan statistique, comparativement à ce qui a été observé chez les témoins. Le jour 6, la superficie de la lésion était de 1,3 mm^2 chez les témoins (2 % de sa taille initiale), contre 6 mm^2 chez les lapins ayant reçu la préparation à 0,45 % (11 % de sa taille initiale). Des retards comparables ont été observés chez les animaux ayant reçu ACULAR LS et la préparation de kétorolac trométhamine à 0,35 % (étude TX07062).

Toxicité à long terme

Les études suivantes ont été menées avec d'autres solutions ophtalmiques de kétorolac trométhamine pour appuyer la solution ophtalmique ACULAR[MC] à 0,5 %. Veuillez noter que certaines de ces solutions contenaient du chlorure de benzalkonium (BAC).

La solution ophtalmique de kétorolac a été évaluée chez des lapins (pigmentés et non pigmentés) dans des études d'une durée maximale de 6 semaines et chez des singes dans des études d'une durée maximale de 6 mois.
Les résultats des études de toxicologie précliniques indique qu'aucun effet indésirable lié au médicament n'est associé au kétorolac trométhamine. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les singes après 6 mois de traitement par une préparation contenant du thimérosal, un agent de conservation. Cependant, dans les études où l'on utilisait la préparation contenant du BAC, un marquage fluorescéinique de la cornée, accompagné d'un amincissement de l'épithélium, a été oservé chez des animaux qui recevaient l'excipient et chez d'autres qui recevaient le médicament. Le lapin Dutch-Belted s'est révélé le plus sensible à ces effets; le lapin néo-zélandais et le singe,

quant à eux, ont montré une sensibilité décroissante. Comme les effets ont été observés principalement dans les groupes recevant l'excipient et dans ceux recevant une faible dose, et comme des effets similaires ont été signalés chez des animaux recevant la préparation contenant du BAC, les modifications de la cornée ont été attribuées à l'agent de conservation. La différence de sensibilité observée entre le lapin et le primate peut s'expliquer sur le plan physiologique en raison de la vitesse de clignement plus grande et de la réponse lacrymale à l'irritation plus importante chez les primates, y compris les humains. En fait, les préparations contenant du BAC à 0,01 % sont bien tolérées chez l'humain et sont approuvées comme médicaments ophtalmiques en vente libre.

Cancérogénicité

Le kétorolac trométhamine n'a eu d'effet cancérogène ni chez les rats ayant reçu par voie orale une dose allant jusqu'à 5 mg/kg/jour pendant 24 mois ni chez les souris ayant reçu par voie orale une dose de 2 mg/kg/jour pendant 18 mois. Ces doses sont respectivement 900 et 300 fois plus élevées que la dose quotidienne habituelle de 0,324 mg administrée 2 f.p.j. chez l'humain par voie ophtalmique topique dans l'œil atteint, en fonction du poids corporel (mg/kg).

Mutagénicité

Le kétorolac trométhamine n'a montré aucun pouvoir mutagène *in vitro* dans le test d'Ames ni dans les tests de mutation directe. De même, il n'a entraîné aucune augmentation *in vitro* de la synthèse d'ADN non programmée ni aucune augmentation *in vivo* des ruptures chromosomiques chez la souris. Cependant, le kétorolac trométhamine a entraîné une augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques dans les cellules d'ovaire de hamster chinois.

Reproduction et tératologie

Le kétorolac trométhamine n'a pas altéré la fertilité lorsqu'il a été administré par voie orale à des rats et des rates à des doses allant jusqu'à 9 mg/kg/jour et 16 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont respectivement 1 500 et 2 700 fois plus élevées que la dose quotidienne habituelle administrée chez l'humain par voie ophtalmique topique.

Le kétorolac trométhamine, administré par voie orale pendant l'organogenèse, n'a eu aucun effet tératogène à des doses de 3,6 mg/kg/jour chez le lapin et de 10 mg/kg/jour chez le rat, c'est-à-dire à des doses environ 600 et 1 700 fois plus élevées, respectivement, que la dose quotidienne habituelle administrée chez l'humain par voie ophtalmique topique. Lorsqu'il a été administré à des rates après le 17e jour de gestation à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 1,5 mg/kg/jour (environ 300 fois la dose quotidienne administrée chez l'humain par voie ophtalmique topique), le kétorolac trométhamine a entraîné une dystocie et une mortalité accrue des petits.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrACUVAIL^MC
solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,45 % p/v

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée après l'homologation de ACUVAIL^MC pour la vente au Canada et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ACUVAIL^MC. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :
ACUVAIL^MC est utilisé pour soulager la douleur et l'inflammation (enflure et rougeur) consécutives à une chirurgie de la cataracte.

Effets de ce médicament :
ACUVAIL^MC (kétorolac trométhamine) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il agit en diminuant la production de certaines substances (comme les prostaglandines) à l'origine de l'inflammation et de la douleur.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
ACUVAIL^MC ne doit pas être utilisé si vous êtes allergique (*hypersensible*) au kétorolac trométhamine, à l'un des ingrédients énumérés plus bas ou à l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens suivants : acide acétylsalicylique, diflunisal, fénoprofène, flurbiprofène, kétoprofène, indométacine, acide méfénamique, piroxicam, sulindac, acide tiaprofénique ou tolmétine.

Ingrédient médicinal :
Kétorolac trométhamine

Ingrédients non médicinaux importants :
Aucun.

Les autres ingrédients non médicinaux du produit sont les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, citrate de sodium, chlorure de sodium et eau purifiée additionnée d'hydroxyde de sodium et (ou) d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

Formes posologiques :
ACUVAIL^MC est une solution stérile présentée en fiole de plastique à usage unique de 0,4 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser ACUVAIL^MC, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- **vous êtes allergique à ACUVAIL^MC ou à l'un de ses ingrédients (consultez la rubrique intitulée Ingrédients non médicinaux importants);**
- **vous faites des ecchymoses facilement, vous avez un trouble hémorragique ou vous prenez un anticoagulant;**
- **vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS);**
- **vous portez des lentilles cornéennes;**
- **vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;**
- **vous allaitez ou prévoyez le faire;**
- **vous conduisez un véhicule ou faites fonctionner de la machinerie lourde. Il se peut que votre vision soit trouble pendant un moment après l'administration de ACUVAIL^MC.**

PENDANT le traitement à ACUVAIL^MC consultez votre médecin si :

- **vous n'obtenez pas un soulagement, vos symptômes s'aggravent ou de nouveaux problèmes oculaires surviennent.**

N'utilisez pas ACUVAIL^MC pendant plus de deux semaines sauf indication contraire de votre médecin.

Des troubles de la cornée peuvent survenir si des solutions ophtalmiques à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme ACUVAIL^MC, sont utilisées au-delà de 14 jours après la chirurgie.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (p. ex. : diclofénac, diflunisal, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, acide méfénamique, piroxicam, sulindac, acide tiaprofénique ou tolmétine) utilisé pour traiter l'arthrite ou une autre affection articulaire ou musculaire, parlez-en à votre médecin avant de prendre ACUVAIL^MC.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un anticoagulant.

Informez également votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou en vente libre, des vitamines et des produits à base d'herbes médicinales.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte (18 ans et plus) :
Administration par le patient
Le jour précédant la chirurgie de la cataracte, instillez une goutte de ACUVAIL^MC dans l'œil atteint à raison de deux fois par jour. Continuez à administrer une goutte dans l'œil atteint à raison de deux fois par jour le jour de la chirurgie, puis aussi longtemps que le médecin vous le recommandera. Cela pourrait être jusqu'à 2 semaines après l'opération.

Administration par le personnel médical le jour de la chirurgie
Deux heures avant l'intervention, une goutte sera administrée par le personnel médical toutes les 20 minutes environ, pour un total

de trois gouttes. Avant le congé, une goutte supplémentaire sera administrée.

Utilisez le médicament contenu dans la fiole à usage unique immédiatement après son ouverture et jetez le reste tout de suite après. Veillez à ce que l'extrémité de la fiole ne touche pas l'œil, la paupière, les cils, les doigts, le comptoir ni aucune autre surface.

Un contact avec une surface quelconque pourrait contaminer le produit et entraîner une infection des yeux.

Mode d'emploi :

1. Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon avant de commencer.
2. Inclinez la tête vers l'arrière ou allongez-vous.
3. Tirez doucement la paupière inférieure pour former une petite poche entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit être déposée.
4. Veillez à ce que l'extrémité de la fiole à usage unique ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ni aucune autre surface.
5. Tenez la fiole pointée vers le bas. Tout en regardant vers le haut, pressez légèrement la bouteille pour faire tomber une seule goutte dans l'œil qui doit être traité.
6. Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant au moins 30 secondes, idéalement plus longtemps (jusqu'à 5 minutes). Essayez de ne pas cligner de l'œil ni serrer les paupières.
7. Jetez le reste du produit immédiatement.

Si vous utilisez d'autres gouttes oculaires, attendez cinq minutes au moins avant d'appliquer les autres produits.

ACUVAIL^MC ne doit pas être administré pendant que vous portez des lentilles cornéennes. Si votre médecin détermine que le port de lentilles cornéennes est sûr, celles-ci doivent être enlevées avant l'instillation des gouttes et être portées de nouveau 15 minutes après.

Surdose :

En cas d'ingestion accidentelle de la solution, buvez du liquide pour diluer le produit et communiquez avec le centre antipoison de votre région ou un médecin.

> En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et poursuivez selon la posologie habituelle. Il ne faut pas prendre de double dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement à ACUVAIL^MC sont les suivants : douleur oculaire, sensations anormales dans l'œil, augmentation de la pression intraoculaire et troubles de la pupille.

Après l'instillation de gouttes ACUVAIL^MC, la vision peut être trouble. Il ne faut pas conduire ni exécuter de manœuvres dangereuses tant que votre vision n'est pas claire.

Les gouttes ophtalmiques ACUVAIL^MC peuvent ralentir ou retarder la guérison des yeux.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti en prenant ACUVAIL^MC, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et à l'abri de la lumière.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone (sans frais) au 1-866-234-2345**
- **En remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :**
  - **en le télécopiant (sans frais) au 1-866-678-6789 ou**
  - **en le postant à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^MC Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Allergan Inc., au :
1-877-255-2746

Ce dépliant a été rédigé par Allergan Inc.

Dernière révision : 13 juin 2011.